

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Erleada 60 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apalutamidum 60 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lehce nažloutlé až šedavě zelené, podlouhlé potahované tablety (16,7 mm dlouhé x 8,7 mm široké), na jedné straně s vyraženým „AR 60“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Erleada je indikován k léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastročně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem apalutamid má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 240 mg (čtyři 60mg tablety) jako perorální denní dávka.

Farmakologická kastrace pomocí analogu gonadotropin uvolňujícího hormonu (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) musí během léčby pacientů, kteří nebyli kastrováni chirurgicky, pokračovat.

Pokud je dávka vynechána, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vynechaných tablet.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita  $\geq$  stupně 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno až do té doby než se příznaky nezlepší na  $\leq$  stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. Ohledně nejčastějších nežádoucích účinků viz bod 4.8.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky uvedené v bodu 4.8 a dávku snižte dle bodu 4.2 Dávkování a způsob podání.

### Porucha funkce jater

U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, respektive B) není úprava dávky potřebná.

Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater vzhledem k tomu, že u této populace pacientů nejsou k dispozici žádné údaje a apalutamid je primárně vylučován játry (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

U pediatrické populace nemá apalutamid k léčbě nemetastazujícího, kastročně rezistentního karcinomu prostaty žádné významné použití.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Epileptické záchvaty

Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů, včetně, ale ne výlučně, poranění mozku, nedávné cévní mozkové příhody (během 1 roku), primárních nádorů mozku nebo metastáz v mozku. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno ji trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh.

V klinických studiích se záchvaty objevily u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Erleada. Do těchto studií nebyli zařazováni pacienti se záchvaty v anamnéze nebo s predisponujícími faktory k záchvatům křečí.

S opakovaným podáním přípravku Erleada pacientům, u kterých se vyskytly záchvaty křečí, nejsou žádné klinické zkušenosti.

### Pády a fraktury

U pacientů léčených přípravkem Erleada se vyskytly pády a fraktury (viz bod 4.8). U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledování a fraktury léčeny podle stanovených léčebných postupů. Je nutné zvážit užívání látek cílených na kost.

### Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Při zahájení léčby apalutamidem je proto nutné provést

revizi současně podávaných léčivých přípravků. Současnému podávání apalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5) je obecně třeba se vyhnout, pokud je pro pacienta jejich terapeutický účinek velmi důležitý a pokud úpravu dávkování nelze snadno provést na základě sledování účinnosti nebo plasmatických koncentrací.

Je nutno se vyhnout současnému podávání s warfarinem a kumarinovými antikoagulancii. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulanciem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenokumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

#### Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, včetně těžké/nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu, symptomatického městnavého srdečního selhání, arteriálních nebo žilních tromboembolických příhod (např. plicní embolie, cerebrovaskulární příhoda včetně tranzitorní ischemické ataky) nebo s klinicky významnými komorovými arytmiemi byli z klinických studií vyloučeni. Proto nebyla bezpečnost apalutamidu u těchto pacientů stanovena. Jestliže je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo jiné kardiometabolické poruchy (viz bod 4.8). Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů.

#### Androgenní deprivace může prodloužit QT interval

U pacientů, kteří mají v anamnéze rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit (viz bod 4.5), musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Eliminace apalutamidu a tvorba jeho aktivního metabolitu, N-desmethylapalutamidu, je v rovnovážném stavu podobnou měrou zprostředkována jak CYP2C8, tak CYP3A4. V důsledku lékových interakcí s inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládají žádné klinicky významné změny v jejich celkové expozici. Apalutamid je induktorem enzymů a transportérů a může vést ke zvýšené eliminaci mnoha běžně používaných léčivých přípravků.

#### Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozice apalutamidu

##### *Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C8*

CYP2C8 hraje roli v eliminaci apalutamidu a ve tvorbě jeho aktivního metabolitu. Ve studii lékových interakcí po současném podání 240 mg apalutamidu v jedné dávce s gemfibrozilem (silný inhibitor CYP2C8) poklesla  $C_{max}$  apalutamidu o 21 %, zatímco AUC se zvýšila o 68 %. Pro aktivní molekuly (součet apalutamidu a aktivního metabolitu s upravenou účinností) poklesla  $C_{max}$  o 21 %, zatímco se AUC zvýšila o 45 %. Pokud se přípravek Erleada podává současně se silným inhibitorem CYP2C8 (např. gemfibrozilem, klopidogrelem), není počáteční úprava dávky potřebná, nicméně snížení dávky přípravku Erleada je nutno zvážit na základě snášenlivosti (viz bod 4.2). U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP2C8 se nepředpokládá, že by na expozici apalutamidu měly vliv.

##### *Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4*

CYP3A4 hraje roli v eliminaci apalutamidu a ve tvorbě jeho aktivního metabolitu. Ve studii lékových interakcí poklesla po současném podání přípravku Erleada v jednorázové dávce 240 mg s itraconazolem (silný inhibitor CYP3A4)  $C_{max}$  apalutamidu o 22 %, zatímco AUC byla podobná. Pro aktivní molekuly (součet apalutamidu a aktivního metabolitu s upravenou účinností) poklesla  $C_{max}$  o 22 %, zatímco AUC byla opět podobná. Pokud se přípravek Erleada podává současně se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), není počáteční úprava dávky potřebná, nicméně snížení dávky přípravku Erleada je nutno zvážit na základě snášenlivosti (viz

bod 4.2). U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 se nepředpokládá, že by na expozici apalutamidu měly vliv.

#### *Léčivé přípravky, které indukují CYP3A4 nebo CYP2C8*

Účinky induktorů CYP3A4 nebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu nebyly *in vivo* hodnoceny. Na základě výsledku studie lékových interakcí se silným inhibitorem CYP3A4 nebo silným CYP2C8 se u induktorů CYP3A4 nebo CYP2C8 nepředpokládá žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku apalutamidu a aktivních molekul, proto není potřeba žádná úprava dávky, jestliže je přípravek Erleada podáván spolu s induktory CYP3A4 nebo CYP2C8.

#### Potenciál apalutamidu ovlivnit expozice jiným léčivým přípravkům

Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plasmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů.

#### *Enzymy metabolizující léčivé přípravky*

Studie *in vitro* prokázaly, že apalutamid a N-desmethylapalutamid jsou středně silnými až silnými induktory CYP3A4 a CYP2B6, středně silnými inhibitory CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibitory CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-desmethylapalutamid v terapeuticky relevantních koncentracích nemají vliv na CYP1A2 a CYP2D6. Vliv apalutamidu na substráty CYP2B6 nebyl *in vivo* hodnocen a čistý účinek není v současnosti známý. Jestliže jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

U člověka je přípravek Erleada silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Ve studii lékových interakcí za využití koktejlového přístupu vedlo současné podávání přípravku Erleada s jednorázovými perorálními dávkami citlivých substrátů CYP k 92% poklesu AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85% poklesu AUC omeprazolu (substrát CYP2C19) a 46% poklesu AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9). Přípravek Erleada nevedl ke klinicky významným změnám expozice substrátu CYP2C8. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenytoin) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje náhrada těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Pokud se podává s warfarinem, sledujte během léčby přípravkem Erleada mezinárodní normalizovaný poměr.

Indukce CYP3A4 apalutamidem naznačuje, že aktivací jaderného pregnanového receptoru X (PXR) může být rovněž indukována UDP-glukuronosyltransferáza (UGT). Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levothyroxin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

#### *Lékové transportéry*

Bylo prokázáno, že apalutamid je klinicky slabým induktorem glykoproteinu P (P-gp), proteinu rezistence nádoru prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organický aniont 1B1 (OATP1B1). Studie lékových interakcí za využití koktejlového přístupu prokázala, že současné podávání přípravku Erleada s jednorázovými perorálními dávkami citlivých substrátů transportérů vedlo k 30% poklesu AUC fexofenadinu (substrát P-gp) a 41% poklesu AUC rosuvastatinu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemělo žádný vliv na  $C_{max}$ . Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosuvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné

vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N-desmethyl metabolitem. Inhibice transportéru organického aniontu 1 (OAT1) nebyla *in vitro* pozorována.

#### Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT

Jelikož léčba androgenní deprivace může prodlužovat QT interval, je nutno současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další vysoce účinnou antikoncepční metodou.

#### Těhotenství

Přípravek Erleada je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz bod 4.3). Na základě mechanismu účinku může přípravek Erleada vyvolat poškození plodu, pokud se podává v těhotenství. Ohledně používání přípravku Erleada v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem Erleada provedeny.

#### Kojení

Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení.

#### Fertilita

Na základě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snížit fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Erleada nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně byly hlášeny epileptické záchvaty u pacientů užívajících přípravek Erleada. Pacienti mají být poučeni o riziku souvisejícím se schopností řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (30 %), kožní vyrážka (24 % jakéhokoli stupně a 5 % stupně 3 nebo 4), snížení tělesné hmotnosti (16 %), artralgie (16 %) a pád (16 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (12 %) a hypotyreózu (8 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny dále podle kategorie četnosti. Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až

< 1/10); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až < 1/100); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a četnost
<b>Endokrinní poruchy</b>	časté: hypotyreóza*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	časté: hypercholesterolemie časté: hypertriglyceridemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	méně časté: epileptické záchvaty (viz bod 4.4)
<b>Srdeční poruchy</b>	není známo: prodloužení QT (viz body 4.4 a 4.5)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	velmi časté: kožní vyrážka** časté: pruritus
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	velmi časté: fraktura <sup>+</sup> velmi časté: artralgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	velmi časté: únava
<b>Vyšetření</b>	velmi časté: snížení tělesné hmotnosti
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	velmi časté: pád

\* Zahrnuje hypotyreózu, zvýšení tyreotropního hormonu v krvi, pokles tyroxinu, autoimunitní tyroiditidu, pokles volného tyroxinu, pokles trijodtyroninu.

\*\* Viz „kožní vyrážka“ pod „Popisem vybraných nežádoucích účinků“

+ Zahrnuje frakturu žebra, frakturu bederního obratle, kompresivní frakturu páteře, frakturu páteře, frakturu nohy, frakturu proximálního konce femuru, frakturu humeru, frakturu hrudního obratle, frakturu horní končetiny, frakturu os sacrum, frakturu ruky, frakturu stydké kosti, frakturu acetabula, frakturu kotníku, kompresivní frakturu, frakturu kostální chrupavky, frakturu obličejových kostí, frakturu dolní končetiny, osteoporotickou frakturu, frakturu zápěstí, avulzní frakturu, frakturu fibuly, frakturu kostrče, frakturu pánve, frakturu radia, frakturu sternu, stresovou frakturu, traumatickou frakturu, frakturu krčního obratle, frakturu femorálního krčku, frakturu tibie. Viz níže.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Kožní vyrážka*

Kožní vyrážka související s přípravkem Erleada byla nejčastěji popisována jako makulózní nebo makulopapulózní. Kožní vyrážka zahrnovala vyrážku, makulopapulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, kopřivku, svědivou vyrážku, makulózní vyrážku, konjunktivitidu, erythema multiforme, papulózní vyrážku, kožní exfoliaci, genitální vyrážku, erytematózní vyrážku, stomatitidu, lékovou erupci, vředy v ústech, pustulózní vyrážku, puchýř, papuly, pemfigoid, kožní erozi a vesikulózní vyrážku. Nežádoucí účinek kožní vyrážky byl hlášen u 24 % pacientů léčených přípravkem Erleada. Kožní vyrážky stupně 3 (definované jako pokrývající > 30 % plochy povrchu těla) byly při léčbě přípravkem Erleada hlášeny u 5,2 % pacientů.

Medián dní do nástupu kožní vyrážky byl 82 dní s rozmezím od 1 do 994 dní. U osmdesát jednoho procenta pacientů se vyrážka vyřešila s mediánem 60 dní. Použité léčivé přípravky zahrnovaly topické kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy a perorální antihistaminika. U pacientů s kožní vyrážkou došlo k přerušení podávání ve 28 % a ke snížení dávky ve 12 % (viz bod 4.2). Kožní vyrážka se vrátila u přibližně poloviny pacientů, kterým byl přípravek znovu podán. Kožní vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Erleada u 9 % pacientů, kteří byli kožní vyrážkou postiženi.

#### *Pády a fraktury*

Ve studii ARN-509-003 byly fraktury hlášeny u 11,7 % pacientů léčených přípravkem Erleada a u 6,5 % pacientů léčených placebem. V obou léčebných skupinách došlo u poloviny pacientů k pádu během 7 dní před příhodou s frakturou. Pády byly hlášeny u 15,6 % pacientů léčených přípravkem Erleada versus 9,0 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4).

### *Hypotyreóza*

Hypotyreóza byla hlášena u 8,1 % pacientů léčených přípravkem Erleada a 2,0 % pacientů léčených placebem na základě vyhodnocování tyreotropního hormonu (TSH) každé 4 měsíce. Nedošlo k žádným příhodám stupně 3 nebo 4. Hypotyreóza se objevila u 28 % pacientů, kteří již dostávali tyroidní substituční léčbu ve skupině léčené přípravkem Erleada a u 5,9 % pacientů ve skupině s placebem. U pacientů, kteří tyroidní substituční léčbu nedostávali, došlo k hypotyreóze u 5,7 % pacientů léčených přípravkem Erleada a u 0,8 % pacientů léčených placebem. Tyroidní substituční léčba musí být tam, kde je to klinicky indikováno, zahájena nebo musí být upravena její dávka (viz bod 4.5).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).*

## **4.9 Předávkování**

Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podpurná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky uvedené v bodě 4.8.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, antiandrogeny, ATC kód: L02BB05

#### Mechanismus účinku

Apalutamid je perorálně podávaný, selektivní inhibitor androgenového receptoru, který se váže přímo na ligand vázající doménu androgenového receptoru. Apalutamid zabraňuje nukleární translokaci androgenového receptoru, inhibuje vazbu DNA, brání transkripci zprostředkované androgenovým receptorem a na androgenovém receptoru nepůsobí agonistickou aktivitu. Léčba apalutamidem snižuje proliferaci nádorových buněk a zvyšuje apoptózu, což vede k silné protinádorové aktivitě. Hlavní metabolit, N-desmethylapalutamid, *in vitro* vykazuje jednu třetinu aktivity apalutamidu.

#### Srdeční elektrofyzilogie

Účinek apalutamidu na QTc interval v dávce 240 mg jednou denně byl hodnocen u 45 pacientů s CRPC v otevřené, nekontrolované, multicentrické klinické jednoramenné studii zaměřené na QT. V rovnovážném stavu byla maximální průměrná QTcF změna proti výchozí hodnotě 12,4 ms (2stranná 90% horní CI: 16,0 ms). Analýza QT intervalu v souvislosti s expozicí léku prokázala na koncentraci závislé prodloužení QTcF u apalutamidu a jeho aktivního metabolitu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 1207 subjektů s nemetastazujícím, kastročně rezistentním karcinomem prostaty bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě buď apalutamidem perorálně v dávce 240 mg jednou denně v kombinaci s androgenní deprivací (ADT) (farmakologická kastrace nebo předcházející chirurgická kastrace) nebo placebem s ADT v multicentrické, dvojité zaslepené klinické studii (studie ARN-509-003). Zařazené subjekty měly dobu zdvojnásobení antigenu specifického pro prostatu (Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT))  $\leq 10$  měsíců, což se považuje za

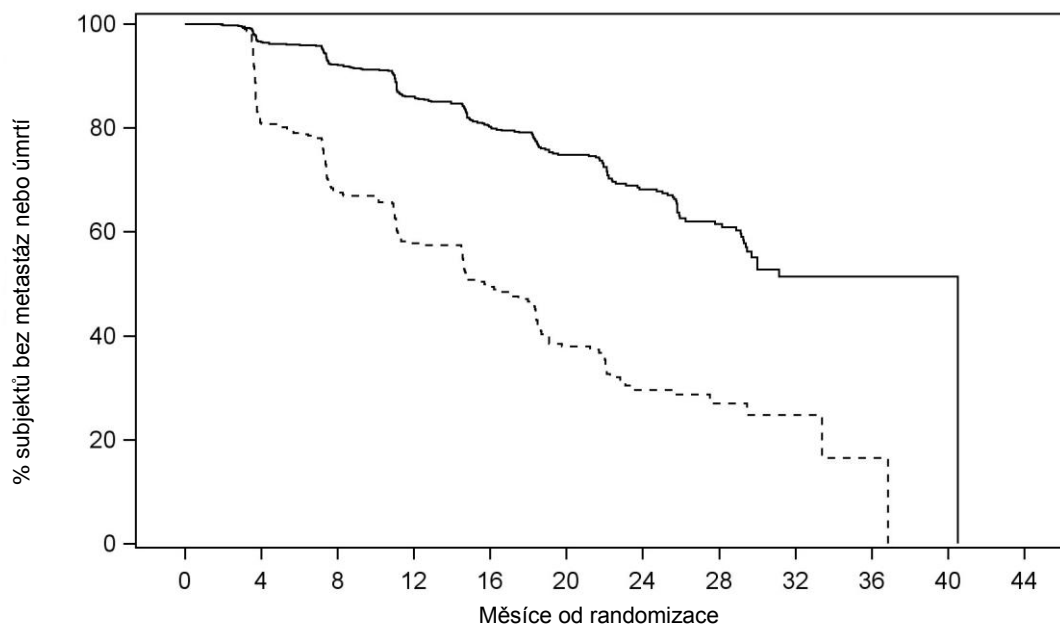


vysoce rizikové s ohledem na bezprostřední metastazující onemocnění a úmrtí v důsledku karcinomu prostaty. Všechny subjekty, které nebyly chirurgicky kastrovány, dostávaly v průběhu studie kontinuálně ADT. Výsledky PSA byly zaslepeny a nebyly použity k ukončení léčby. Subjekty randomizované do jednoho z ramen měly v léčbě pokračovat do progresu nemoci definované zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou (blinded central imaging review - BICR), zahájení nové léčby, nepříjemné toxicity nebo ukončení účasti ve studii.

Mezi léčebnými rameny byly vyváženy následující demografické charakteristiky pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění. Medián věku byl 74 let (rozmezí 48 až 97), přičemž 26 % subjektů bylo ve věku 80 let nebo více. Rasová distribuce byla 66 % běloši, 5,6 % černoši, 12 % Asiaté a 0,2 % jiná rasa. Sedmdesát sedm procent (77 %) subjektů v obou léčebných ramenech podstoupilo předchozí chirurgický zákrok prostaty nebo radioterapii prostaty. Většina subjektů měla Gleasonovo skóre 7 nebo vyšší (81 %). Patnáct procent (15 %) subjektů mělo při zařazení do studie pánevní uzliny < 2 cm. Sedmdesát tři procenta (73 %) subjektů bylo předtím léčeno antiandrogenem první generace; 69 % subjektů dostávalo bicalutamid a 10 % subjektů dostávalo flutamid. U všech zařazených subjektů bylo zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou potvrzeno, že nemoc nemetastazuje a při zařazení do studie mělo skóre výkonnostního stavu 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití do vzniku první metastázy (metastasis-free survival - MFS) definované jako doba od randomizace do doby prvního průkazu vzdálené metastázy v kostech nebo měkké tkáni potvrzené zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou (BICR) nebo do úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho co nastalo dříve. Léčba přípravkem Erleada významně zlepšovala MFS. Přípravek Erleada snižoval v porovnání s placebem relativní riziko vzdálené metastázy nebo úmrtí o 70 % (HR = 0,30; 95% CI: 0,24, 0,36; p < 0,0001). Medián MFS u přípravku Erleada byl 41 měsíců a u placeba byl 16 měsíců (Viz obrázek1). Konzistentní zlepšení MFS pro přípravek Erleada bylo pozorováno u všech specifikovaných podskupin, včetně věku, rasy, regionu, stavu uzlin, předchozího počtu hormonálních terapií, výchozí hodnoty PSA, času zdvojnásobení PSA, stavu výchozí hodnoty ECOG a užívání přípravků šetřících kosti).

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití do první metastázy (MFS) ve studii ARN-509-003**



Rizikové subjekty

Placebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamid	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0
			-----	Placebo	————	Apalutamid						

Subjekty léčené přípravkem Erleada a ADT vykazovaly významná zlepšení v porovnání se subjekty léčenými samotným ADT ohledně následujících sekundárních cílových parametrů do vzniku metastáz (HR = 0,28; 95% CI: 0,23, 0,34;  $p < 0,0001$ ), přežití do progresu nemoci (PFS) (poměr rizik = 0,30; 95% interval spolehlivosti: 0,25, 0,36;  $p < 0,0001$ ); doba do symptomatické progresu (poměr rizik = 0,45; 95% interval spolehlivosti: 0,32, 0,63;  $p < 0,0001$ ) a sklon k celkovému přežití (OS) (poměr rizik = 0,70; 95% interval spolehlivosti: 0,47, 1,04;  $p = 0,0742$ ).

Doba do symptomatické progresu byla definována jako doba od randomizace do vzniku skeletálních příhod, bolesti/příznaků vyžadujících zahájení nové systémové protinádorové léčby nebo progresu lokálního nádoru v dané oblasti vyžadující ozařování/chirurgický zákrok. Zatímco celkový počet příhod byl malý, rozdíl mezi oběma rameny byl dostatečně velký, aby dosáhl statistické významnosti. Ve skupině s apalutamidem se u 64 (7,9%) subjektů rozvinula symptomatická progresu ve srovnání s 63 (16%) v placebové skupině s hazard ratio 0,447 (95% CI: 0,315, 0,634), které dosáhlo předem specifikovaný typ významné hranice účinnosti O'Brien Fleminga,  $p < 0,00008$ . Medián doby do symptomatické progresu nebyl dosažen v žádné léčebné skupině.

Ve skupině s apalutamidem 62 (7,7%) subjektů zemřelo ve srovnání s 42 (10,5%) subjektů ve skupině s placebem. Medián přežití ve skupině s apalutamidem nebyl dosažen ve srovnání s 39,03 měsíci s 95% CI (39,03, NE) v placebové skupině. V celkovém přežití nebylo dosaženo statistické významnosti v předem stanovených průběžných analýzách.

Přežití po progresi (post-progression survival - PFS-2, definované jako doba do progresu onemocnění po první následné léčbě nebo úmrtí) bylo v porovnání se subjekty léčenými placebem delší u subjektů léčených přípravkem Erleada (poměr rizik = 0,489; 95% interval spolehlivosti: 0,361, 0,662;  $p < 0,0001$ ).

Ve změně výchozí analýzy funkčního hodnocení nádorové terapie karcinomu prostaty– (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate - FACT-P) ohledně celkového skóre nebo kterékoli z podstupnic nebyly mezi subjekty léčenými přípravkem Erleada spolu s ADT versus placebo s ADT, pozorovány žádné statisticky významné rozdíly.

#### Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Erleada u všech podskupin pediatriké populace v indikaci pokročilého karcinomu prostaty. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po opakovaném podávání jednou denně se v dávkovém rozmezí 30 až 480 mg expozice apalutamidu ( $C_{max}$  a plocha pod křivkou průběhu koncentrace [AUC]) zvyšovala úměrně s dávkou. Po podávání 240 mg jednou denně bylo rovnovážného stavu apalutamidu dosaženo za 4 týdny a střední hodnota akumulárního poměru byla přibližně 5násobná v porovnání s jedinou dávkou. V rovnovážném stavu byly střední hodnoty (CV %)  $C_{max}$  a AUC apalutamidu 6  $\mu\text{g/ml}$  (28 %), respektive 100  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (32 %). Denní fluktuace plasmatických koncentrací apalutamidu byly nízké, s průměrnou hodnotou poměru maxima k minimu 1,63. Při opakovaném podání bylo pozorováno zvýšení zdánlivé clearance (CL/F), pravděpodobně v důsledku indukce vlastního metabolismu apalutamidu.

V rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty (CV %) hodnot  $C_{max}$  a AUC hlavního aktivního metabolitu, N-desmethylapalutamidu, 5,9  $\mu\text{g/ml}$  (18 %), respektive 124  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (19 %). N-desmethylapalutamid se v rovnovážném stavu vyznačuje plochým profilem průběhu koncentrace v čase s průměrnou hodnotou poměru maxima k minimu 1,27. Průměrná hodnota (CV %) poměru AUC metabolitu/mateřského léčiva pro N-desmethylapalutamid po opakovaném podání byla okolo 1,3 (21 %). Na základě systémové expozice, relativní potence a farmakokinetických vlastností N-desmethylapalutamid pravděpodobně přispíval ke klinické účinnosti apalutamidu.

### Absorpce

Po perorálním podání byl medián doby do dosažení maximálních plasmatických koncentrací ( $t_{max}$ ) 2 hodiny (rozmezí: 1 až 5 hodin). Průměrná hodnota absolutní perorální biologické dostupnosti je přibližně 100 %, což ukazuje na to, že apalutamid se po perorálním podání vstřebává kompletně.

Podání apalutamidu zdravým subjektům nalačno a s vysoce tučným jídlem nevedlo ke klinicky relevantním změnám  $C_{max}$  ani AUC. Medián doby do dosažení  $t_{max}$  byl jídlem oddálen asi o 2 hodiny (viz bod 4.2).

Apalutamid není za relevantních fyziologických podmínek pH ionizovatelný, proto se nepředpokládá, že by antacida (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté  $H_2$ -receptoru, antacida) ovlivňovala rozpustnost a biologickou dostupnost apalutamidu.

*In vitro* jsou apalutamid a jeho N-desmethylmetabolit substráty P-gp. Jelikož se apalutamid po perorálním podání kompletně vstřebává, P-gp absorpci apalutamidu neomezuje, a proto se nepředpokládá, že by inhibice nebo indukce P-gp měla na biologickou dostupnost apalutamidu vliv.

### Distribuce

Průměrná hodnota zdánlivého distribučního objemu apalutamidu v rovnovážném stavu je okolo 276 litrů. Distribuční objem apalutamidu je větší než objem celkové tělesné vody, což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci.

Apalutamid a N-desmethylapalutamid jsou z 96 %, respektive z 95 % navázány na plasmatické proteiny, přičemž jsou vázány zejména na sérový albumin bez závislosti na koncentraci.

### Biotransformace

Po jednorázovém perorálním podání 240 mg apalutamidu značeného  $^{14}C$ , představoval apalutamid, aktivní metabolit, N-desmethylapalutamid, a neaktivní karboxylovaný metabolit většinu  $^{14}C$ -radioaktivity v plasmě, přičemž představovaly 45 %, 44 %, respektive 3 % celkové  $^{14}C$ -AUC.

Metabolizace je hlavní cestou eliminace apalutamidu. Metabolizuje se primárně prostřednictvím CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-desmethylapalutamidu. Apalutamid a N-desmethylapalutamid se dále karboxylestarázou metabolizují na neaktivní karboxylovaný metabolit. Příspěví CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizaci apalutamidu se po jednorázové dávce odhaduje na 58 %, respektive 13 %, ale v rovnovážném stavu se očekává změna hladiny po opakované dávce apalutamidu z důvodu indukce CYP3A4.

### Eliminace

Apalutamid, zejména ve formě metabolitů, se eliminuje primárně močí. Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného apalutamidu bylo 89 % radioaktivity zachyceno až 70 dní po podání dávky: 65 % bylo zachyceno v moči (1,2 % dávky jako nezměněný apalutamid a 2,7 % jako N-desmethylapalutamid) a 24 % bylo zachyceno ve stolici (1,5 % dávky jako nezměněný apalutamid a 2 % jako N-desmethylapalutamid).

CL/F apalutamidu po jednorázovém podání je 1,3 l/h a v rovnovážném stavu po podávání jednou denně se zvyšuje na 2,0 l/h. Průměrná hodnota efektivního poločasu apalutamidu u pacientů je v rovnovážném stavu asi 3 dny.

*In vitro* údaje ukazují, že apalutamid a jeho N-desmethyl metabolit nejsou substráty BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

### Zvláštní populace

Vliv poruchy funkce ledvin, poruchy funkce jater, věku, rasy a dalších vnějších faktorů na farmakokinetiku apalutamidu je shrnut dále.

### Porucha funkce ledvin

Studie apalutamidu zaměřená na poruchu funkce ledvin nebyla provedena. Na základě populační farmakokinetické analýzy za využití údajů z klinických studií u subjektů s kastrocně rezistentním karcinomem prostaty a zdravých subjektů nebyly u subjektů se stávající lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] mezi 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=585) v porovnání se subjekty s výchozí normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=372) žádné významné rozdíly v systémové expozici pozorovány. Potenciální vliv závažné poruchy funkce ledvin nebo onemocnění ledvin v terminálním stadiu (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyl kvůli nedostatečným údajům stanoven.

### Porucha funkce jater

Studie zaměřená na poruchu funkce jater porovnávala systémovou expozici apalutamidu a N-desmethylapalutamidu u subjektů s výchozí lehkou poruchou funkce jater (n=8, Child-Pughova třída A, střední hodnota skóre = 5,3) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (n=8, Child-Pughova třída B, střední hodnota skóre = 7,6) se zdravými kontrolami s normální funkcí jater (n=8). Po jedné perorální 240mg dávce apalutamidu byl v porovnání se zdravými kontrolními subjekty poměr geometrické průměrné hodnoty (geometric mean ratio - GMR) AUC a C<sub>max</sub> apalutamidu u subjektů s lehkou poruchou 95 %, respektive 102 %, a poměr geometrického průměru AUC a C<sub>max</sub> apalutamidu u subjektů se středně těžkou poruchou byl 113 %, respektive 104 %. Ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nejsou klinické ani farmakokinetické údaje k dispozici.

### Etnický původ a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly ve farmakokinetice apalutamidu mezi bělochy (evropského původu, Hispánci nebo Latinoameričany, n=761), černochoy (Afričané nebo Afroameričané, n=71), Asiaty (nejaponci, n=58) a Japonci (n=58) žádné klinicky relevantní rozdíly.

### Věk

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk (rozmezí: 18 až 94 let) nemá na farmakokinetiku apalutamidu klinicky významný vliv.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Apalutamid byl ve standardní baterii *in vitro* a *in vivo* testů negativní na genotoxicitu. Dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení kancerogenního potenciálu apalutamidu nebyly provedeny.

Na základě zjištění toxikologických studií opakovaných dávek, která byla konzistentní s farmakologickou aktivitou apalutamidu, je pravděpodobné, že samčí plodnost bude léčbou apalutamidem zhoršena. Ve studiích toxicity opakovaných dávek provedených na samcích potkanů a psů byla při dávkách odpovídajících na základě AUC expozicím přibližně stejným jako expozice u člověka pozorována atrofie, aspermie/hypospermie, degenerace a/nebo hyperplazie nebo hypertrofie reprodukčního systému.

Ve studii fertility u samic potkanů bylo po 4 týdnech podávání při dávkách odpovídajících AUC expozicím přibližně stejným jako expozice u člověka pozorováno snížení koncentrace a motility spermií, míry kopulací a fertility (při páření s neošetřenými samicemi) spolu se sníženými hmotnostmi sekundárních pohlavních žláz a nadvarlat. Vliv na samce potkanů byl po 8 týdnech od posledního podání apalutamidu reverzibilní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelosy  
Acetátosukcinát hypromelosy  
Magnesium-stearát  
Mikrokrytalická celuloza  
Silicifikovaná mikrokrytalická celuloza

#### Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Makrogol  
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá, neprůhledná lahvička z polyetyleny o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 potahovaných tablet a celkem 6 g silikagelového vysoušedla.

Blistr z fólie z PVC-PCTFE s hliníkovou protlačovací fólií uzavřený v pouzdře.

- Jedna krabička na 28 dní obsahuje 112 potahovaných tablet ve 4 kartonových pouzdech po 28 potahovaných tabletách.
- Jedna krabička na 30 dní obsahuje 120 potahovaných tablet v 5 kartonových pouzdech po 24 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/18/1342/001

EU/1/18/1342/002

EU/1/18/1342/003

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.